

فارماکوژنومیک در مراقبت های انکولوژی

مقدمه:

در دهه گذشته استفاده از ژنومیک در انکولوژی، تصمیمات درمانی را برای بسیاری از بیماران به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار داده است. انکولوژیست ها گزینه های درمانی متنوعی دارند؛ با این وجود ممکن است یک بیمار عوارض جانبی جدی را تجربه کند در حالی که یک بیمار دیگر واکنش درمانی نشان ندهد. در یک جمعیت، تغییرات اساسی وجود دارد که منجر به پاسخ های غیرقابل پیش بینی می شود. فارماکوژنومیک، بررسی تعامل بین ژنوم و پاسخ به داروهای بالینی، ارتباط بین کارایی دارو، سمیت و تنوع در آنزیم ها، گیرنده ها، انتقال دهنده ها و اهداف دارو را ارزیابی می کند. اولویت اصلی فارماکوژنومیک، بهینه سازی درمان با درک مکانیسم های اساسی زیستی و استفاده از سهم ژنوم در پاسخ به درمان برای پیش بینی و شخصی سازی درمان و بهبود نتایج درمانی است. بر خلاف سایر بیماری ها، در ژنتیک سرطان باید هر دو تغییر رخ داده در سلول های سوماتیک و ژرم لاین (germline) را در نظر گرفت، که هر دو به اثربخشی و ایمنی یک دارو کمک می کنند. با این حال تا به امروز، مطالعات یک پارچه در زمینه ژرم لاین و سلول های سوماتیک محدود شده است. جهش های سوماتیک اغلب به اثربخشی درمان نسبت داده می شود، در حالی که از جهش های ژرم لاین برای شناسایی بیماران با بالاترین خطر ابتلا به عوارض جانبی جدی استفاده می شود. در این بررسی، نمونه هایی از نشانگرهای فارماکوژنومیک و تفاوت در شواهد مورد نیاز برای اجرای مراقبت های بالینی را بیان خواهیم کرد. علاوه بر این، چندین مکانیسم برای ایجاد شواهد برای اجرای بالینی و فن آوری های جدید که وارد عمل



حمیدرضا حاجی حسینی گزستانی

۱- کارشناسی سلولی مولکولی دانشگاه سراسری علوم تحقیقات گنبد کاووس تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

انکولوژی می شوند مورد بحث قرار خواهد گرفت.

جهش های سوماتیک و اقدامات هدفمند

جهش های سوماتیک اهمیت درک زیست شناسی اساسی سرطان را با کشف تغییرات ژنتیکی اولیه محرک های تومور و ارائه اهداف دارویی مولکولی برجسته کرده است. توالی یابی آینده نگر تومور به طور فزاینده ای مورد استفاده قرار می گیرد و الگوی درمان سرطان را از درمان سایتوتوکسیک یک مکان خاص به درمان مولکولی هدفمند تغییر داده است. بسیاری از داروها برای اهداف مولکولی تعریف شده در حال تولید هستند. یکی از این مثال ها استفاده از crizotinib در (anaplastic lymphoma kinase ALK سرطان ریه سلولی غیر کوچک مثبت (NSCLC) است. توالی یابی DNA تومور دو بیمار مبتلا به NSCLC که مجدداً تنظیمات جدیدی از ALK را به عنوان crizotinib (یک مهار کننده تیروزین کیناز) انجام داده اند شناسایی کرد و به کارآزمایی های بالینی منتقل شد. پاسخ علامت دار هر دو بیمار به crizotinib نیاز به اصلاح پروتکل در آزمایش آینده نگر برای بازآرایی ALK در طول توسعه بالینی را نمایان کرد. کشف اتفاقی ترمیم مجدد ALK در طول کارآزمایی های مرحله I از crizotinib ، توسعه محدود به زیر مجموعه ای از بیماران که به شدت به کارآزمایی کنترل شده دقیق با یک همراه تشخیصی مناسب برای انتخاب بیماران وابسته اند، را موجب شد. آزمایش پیش بینی کننده برای بیومارکرهایی مانند ALK، باعث کاهش درمان غیرضروری در بیمارانی شد که به آن روش پاسخ نمی دهند و از اثرات سمی بالقوه درمان جلوگیری میکند. درمان های هدفمند مولکولی مانند crizotinib جایگزین درمان سمیت سلولی به عنوان یکی از مراقبت های بهداشتی استاندارد در چندین نوع سرطان از جمله سرطان پستان ، NSCLC و ملانوما شده است. کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) برای پزشکی مدرن مهم بوده است، با این وجود تغییر فاصله از اثرات درمانی متوسط در کل یک جمعیت به زیر جمعیت تعریف شده از نظر مولکولی برای طرح کارآزمایی بالینی جدید است و در این بررسی در مورد آن بحث خواهد شد.

جهش GERMLINE

در انکولوژی، جهش های ژرم لاین نقش مهمی در پاسخ به هر دو درمان شیمی درمانی و عوامل هدفمند ضد سرطان دارند. این جهش ها اغلب با فارماکوژنتیک یک داروی کمک کننده به عوارض جانبی ناشی از درمان که توسط بیماران تجربه می شود همراه است. در این راستا مارکرهای فارماکوژنومیک ژرم لاین می توانند بیماران را در بالاترین خطر ابتلا به عوارض جانبی جدی که بعداً منجر به قطع درمان و نارسایی می شود (مانند درد عضلانی اسکلتی بعد از درمان با مهار کننده های آروماتاز) را شناسایی کنند. درد شدید اسکلتی عضلانی در نیمی از زنان تحت درمان با مهارکننده های آروماتاز گزارش شده است که در حدود 10% قطع مصرف به این بیماری کمک می کند. Ingle و همکارانش نقشه چهار پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) مرتبط با ژن A1 لوسمی سلول (TTCLIA) را یافتند که با بروز عوارض جانبی اسکلتی-عضلانی در بیماران دریافت کننده مهارکننده های آروماتاز کمکی، همراه بود. مطالعات عملکردی بعدی نشان داد که بیان TCLIA در سلول های دارای آلل های مختلف برای این SNPها توسط استروژن تحریک شده و افزایش می یابد. نتایج بیشتر تنظیم وابسته به استروژن (TCLIA وابسته به SNP سایتوکاین ها) و فعالیت رونویسی NF-KB را نشان می دهد. این تغییرات وابسته به SNP ممکن است به روشن شدن مسیر درگیر در درد عضلات اسکلتی محدود کننده ی آروماتاز محروم از استروژن کمک کند. استراتژی کشف گوناگونی های ژنتیکی و مطالعه بیولوژی اساسی این روابط در مطالعات فارماکوژنومیک موضوع اصلی است. این مسئله پایه بیولوژیکی قوی ای را برای ارتباط ژنتیکی تشریح می کند و بینش مکانیکی در مورد زیست شناسی این رویداد که می تواند به اهداف دارویی جدید برای جلوگیری از سمیت منجر شود را فراهم می کند. مارکرهای فارماکوژنومیک مانند TCLIA بسیار مهم هستند. این اهمیت نه تنها به خاطر تعداد زیادی از خانم ها که در معرض مهارکننده های آروماتاز قرار دارند بلکه به دلیل این دلیل است که بسیاری از این زنان پس از دریافت مهارکننده های آروماتاز زندگی طولانی تری داشته باشند و ممکن است به دلیل درد اسکلتی

می کنند برای جلوگیری از سرکوب میلوئید ناشی از درمان جدی فراهم می کند اما استفاده مداوم و گسترده از آزمایش TPMT قبل از درمان، عموماً پذیرفته نشده است.

استراتژی های توسعه شواهد فارماکوژنومیک
فارماکوژنومیک تعداد زیادی از مارکرهای عملکردی و دارای اهمیت بالینی از جمله جهش سوماتیک (جدول ۱) و ژرم لاین (جدول ۲) را کشف کرده است. غربالگری آینده نگر برای مارکرهای فارماکوژنومیک پیش بینی کننده (مانند TPMT) می تواند ضمن کاهش فعالیت ضد سرطانی دارو با کاهش خطر سمیت ناشی از غلظت داروهای سیستمیک، پاسخ درمانی را افزایش دهد. با این حال، اجرای عمل بالینی به دلیل رهنمودها و توصیه های حرفه ای متناقض، آستانه های مختلف برای شواهد و... کند بوده است. RCTs استاندارد طلایی برای شواهد در پاسخ به درمان، آزمایش ژنتیکی و مارکرهای فارماژنومیک مانند ALK است که در طی مراحل تولید دارو کشف شد RCT ها امکان پذیر است. تصادفی سازی در مطالعات تجربی سعی در کنترل تعصبات با تعادل عوامل مؤثر بر نتایج در گروه های مورد مطالعه دارد. با این حال کارآزمایی های بالینی همیشه به دلیل هزینه، محدودیت زمانی و اندازه بزرگ نمونه لازم برای تکمیل یک آزمایش، عملی ترین روش برای توسعه شواهد نیست. مطالعات مشاهده ای، بیشتر مستعد تعدادی از سوگیری ها و مخدوش کردن احتمالی است که می تواند منجر به نتایج نادرست شود. اما این مطالعات برخی از مزایا را نسبت به آزمایش های بالینی از جمله تعداد بیشتر افراد- هزینه مقرون به صرفه تر، امکان بررسی زیر گروه های ژنومی معنی دار، زمان پیگیری طولانی تر و امکان بررسی داروها و تعامل آن ها با ژنوم که از برچسب خارج استفاده می شود، را ارائه می دهد. مطالعات مشاهده ای با کیفیت بالا و با دقت طراحی شده، می توانند نقش مهمی در ایجاد شواهد برای تصمیم گیری در فارماکوژنومیک سرطان داشته باشند زیرا آن ها می توانند به سرعت نتیجه هایی را که برای موقعیت های واقعی قابل اجرا است تولید کنند و خطرات و مزایای بلند مدت را بررسی کنند. در زیر ما در مورد استفاده از مطالعات اپیدمیولوژیک برای ایجاد شواهد برای حمایت

عضلانی، کاهش کیفیت زندگی را تجربه کنند. با این حال ممکن است TCL1A مانند بسیاری از مارکرهای فارماکوژنومیک هرگز در عمل بالینی مورد استفاده قرار نگیرد زیرا یک آزمایش بالینی تصادفی بزرگ هرگز برای مطالعه ارتباطات کامل نخواهد شد، حتی اگر سایر گزینه های درمانی در دسترس باشد و با درک راهکارهای پیشگیری از زیست شناسی قابل توسعه باشد. علاوه بر عوارض جانبی و فارماکوکینتیک یک دارو، جهش های ژرم لاین ممکن است اثر بخشی دارو را تحت تأثیر قرار دهند. اخیراً جهش ژرم لاین در ژن پروآپوپتوتیک BIM به مقاومت به مهار کننده های تیروزین کیناز در لوسمی میلوئید مزمن (CML) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR NSCLC) جهش یافته مربوط بود. شناسایی این جهش نه تنها توضیح برخی از پاسخ های ضعیف دیده شده در بیماران مبتلا به CML که تحت درمان با imatinib قرار دارند، بود؛ بلکه بینش بیولوژیکی در مورد استراتژی های مختلف برای غلبه بر مقاومت که در حال حاضر در آزمایش های بالینی است، را هم فراهم می کند. اگرچه BIM هنوز در حال توسعه است اما یادآوری مهمی است که تنها با تمرکز بر روی محققان تغییر سوماتیک یا ژرمینال می توان جهش های کلیدی که بر نتایج درمانی تأثیر می گذارد را از دست داد.

یکی از شناخته شده ترین نشانگرهای فارماکوژنومیک ارتباط تیوپوری S-متیل ترانسفراز (TPMT) و مرکاپتوپورین (6-MP) است. مرکاپتوپورین یکی از اجزای مهم در درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان (ALL) است و در معالجه برخی از بیماری های غیرخونی استفاده می شود. نوعی گوناگونی در ژن TPMT باعث کاهش عملکرد آنزیم می شود که منجر به سطوح بیش از حد نوکلئوتیدهای تیوگوانین سیتوتوکسیک (6-TGN) و متعاقباً منجر به افزایش خطر ابتلا به سرکوب شدید میلوئوس می شود. اگرچه هرگز یک کارآزمایی بالینی تصادفی انجام نشده است، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) موافقت کرده است که شواهد ذکر شده برای ذکر کمبود TPMT کافی است، بنابراین امکان شناسایی دوزهای ایمنی مرکاپتوپورین بدون به خطر انداختن اثربخشی کافی است. شواهد فراوان، از جمله تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی و گذشته نگر، پشتیبانی از استفاده از آزمایش TPMT را در بیماران که مرکاپتوپورین دریافت

از استفاده از آزمایش های فارماکوژنومیک در جایی که RCT ها مورد استفاده نیستند، بحث می کنیم.

جدول ۱ | مارکر های فارماژنومیک سوماتیک انتخاب شده.

بیومارکر چند توموری*	نتیجه	ژنوم	دارو	مارکر فارماژنومیک
بله	اثر بخش	سوماتیک	Bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib	ABL
بله	اثر بخش	سوماتیک	Crizotinib	ALK
بله	اثر بخش	سوماتیک	Vemurafenib	BRAF
بله	اثر بخش	سوماتیک	Afatinib, cetuximab, erlotinib, panitumumab, vandetinib	EGFR
خیر	اثر بخش	سوماتیک	Cetuximab, rituximab, trastuzumab	FcyR
خیر	اثر بخش	سوماتیک	Lapatinib, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine	HER2
بله	اثر بخش	سوماتیک	Cetuximab, panitumumab	KRAS
بله	اثر بخش	سوماتیک	Imatinib	KIT
بله	اثر بخش	سوماتیک	Trametinib	MET

* پانل های تومور چند مارکری موجود.

جدول ۲ | مارکر های فارماژنومیک ژرم لاین انتخاب شده.

بیومارکر چند توموری*	نتیجه	ژنوم	دارو	مارکر فارماژنومیک
خیر	اثر بخش	ژرم لاین	Imatinib	BIM
خیر	سمی	ژرم لاین	Cyclophosphamide	CYP2B6
خیر	اثر بخش	ژرم لاین	Tamoxifen	CYP2D6
خیر	سمی	ژرم لاین	Capecitabine, fluorouracil	DPYD
خیر	سمی	ژرم لاین	Rasburicase	G6PD
بله	اثر بخش	ژرم لاین	Fluorouracil	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
خیر	سمی	ژرم لاین	Methotrexate	SLCO1B1
خیر	سمی	ژرم لاین	Anthracyclines	SLC28A3
خیر	سمی	ژرم لاین	Aromatase inhibitors	TCL1A
خیر	سمی	ژرم لاین	Mercaptopurine, thioguanine, cisplatin	TPMT
خیر	سمی	ژرم لاین	Irinotecan	UGT1A1

* پانل های تومور چند مارکری موجود.

با استفاده از EMR برای تشخیص سرطان پستان، درمان tamoxifen و بروز thromboembolic برای یک مطالعه مشخص شدند. نشان داده شد که SNP در ژن ESR1 با بروز thromboembolic در زنان تحت درمان با tamoxifen همراه است. این وقایع نسبتاً نادر است (۴/۴ تا ۴/۷ درصد) بنابراین با استفاده از این گروه بزرگ مبتنی بر عمل، محققان قادر به ضبط حوادث کافی برای ارزیابی تفاوت ژنتیکی اساسی در زنان با و بدون حوادث thromboembolic بودند. مطالعات مبتنی بر EMR برخی از مزایای RCT ها را در ارزیابی ایمنی داروها در جمعیت عمومی ارائه می دهد. Biobanks چندین مکان می توانند با هم در تحقیقات شرکت کنند، در نتیجه حجم نمونه و قدرت مطالعه افزایش می یابد. علاوه بر این کارآزمایی های بالینی، بیماران مبتلا به عوارض جانبی، مصرف داروهای همزمان را محروم می کند و ممکن است شامل دوره هایی باشد که به استثنای بیمارانی که قبل از تصادفی بودن، عدم تحمل دارو را نشان می دهند. علاوه بر این، کارآزمایی های بالینی، بیماران مبتلا به بیماری های همراه (مصرف داروهای همزمان) را مستثنی می کند و ممکن است شامل دوره هایی باشد که بیمارانی که عدم تحمل به دارو نشان میدهند را در نظر نگیرد. در جمعیت EMR بدون محدودیت، احتمال بروز عوارض جانبی بیشتر وجود دارد.

فن آوری های اضطراری و طراحی آزمایشی

علاوه بر تجزیه و تحلیل گذشته نگر و مطالعات EMR برای ایجاد شواهدی برای استفاده از آزمایش های فارماکوژنومیک در عمل بالینی، پذیرش فناوری های جدید و طرح کارآزمایی بالینی برای بهبود نتایج بالینی ضروری است. به طور پیوسته هم زمان و هم هزینه ژنوتایپینگ کاهش می یابد و امکان ایجاد پانل های ژنتیکی متراکم تر را فراهم می کند و ظهور توالی یابی نسل بعدی (NGS) برای مشاهده کامل تر ژنوم امکان پذیر است. سه نوع NGS وجود دارد: توالی یابی whole-exome، توالی یابی whole-genome و پانل های targeted gene. بر خلاف ژنوتایپینگ ژن های کاندیدا و مطالعات مرتبط با ژنوم، WGS می تواند انواع نادری را شناسایی کند که ممکن است در سهم ژنومی در پاسخ به درمان و سمیت بسیار مهم باشد، به خصوص

اعمال داده های کارآزمایی بالینی در یک مطالعه شاهد گذشته نگر (جایی که همه بیماران تحت درمان قرار می گیرند) که در آن نمونه ها و گروه کنترل تحت تأثیر نتیجه علاقه قرار نگرفته اند؛ یک روش قدرتمند طراحی برای تشخیص گوناگونی های متداول مرتبط با صفات فنوتیپی است. این تجزیه و تحلیل گذشته نگر برای هر دو جهش سوماتیک و ژرم لاین موفقیت آمیز بوده است. Cetuximab، یک آنتی بادی مونوکلونال ضد EGFR است که در درمان سرطان روده بزرگ استفاده می شود اما تنها یک زیر مجموعه از بیماران به درمان پاسخ دادند. نمونه تومور از بیماران تحت درمان با cetuximab به صورت گذشته نگر و جهت شناسایی جهش در ژن KRAS که با پاسخ به درمان مرتبط بود، مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که جهش مثبت دارند، به cetuximab پاسخ نمی دهند که منجر به ایجاد یک همراهی تشخیصی برای آزمایش KRAS و تغییر در اطلاعات تجویز شده برای cetuximab است و فقط در بیماران منفی جهش KRAS مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه فقط تجزیه و تحلیل گذشته نگر انجام شده است، جوامع حرفه ای و FDA آزمایش KRAS را قبل از شروع درمان cetuximab توصیه می کنند.

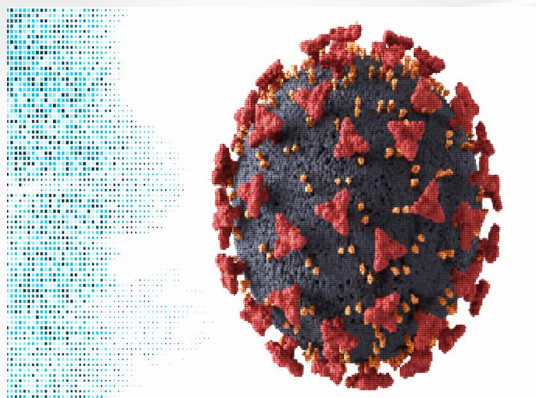
سوابق پزشکی الکترونیک

پرونده پزشکی الکترونیک (EMR) اطلاعات زیادی را برای مطالعه سوالات در سطح جمعیت فراهم می کند. برای ارزیابی بهتر ایمنی دارو می توان به سرعت گروه های بزرگی از بیماران را برای انواع بیماری ها و فنوتیپ های پاسخ به دارو ایجاد کرد. با تأسیس بانک های زیستی همزمان با پذیرش EMR، مطالعات روابط ژنومی و پاسخ به داروها ممکن است جامع تر شود. eMERGE (شبکه سوابق الکترونیک پزشکی و ژنومیک) با بودجه NHGRI راه را با ایجاد بهترین روش ها برای مطالعات ژنومی هدایت شده با EMR پیش می برد. این مطالعات مبتنی بر جمعیت دسترسی به جمعیت های بسیار بیشتری از بیماران را امکان پذیر می کند و مطالعه حوادث نادر نامطلوب را آسان تر می کنند. سایت eMERGE، پروژه پزشکی شخصی کلینیک مارشفیلد (PMRP)، عوامل ژنتیکی مرتبط با حوادث thromboembolic را در زنانی که tamoxifen مصرف می کنند، شناسایی کرد. بیماران

مارکرهای فارماکوژنیک تا حدودی دشوار بوده است زیرا RCT ها را نمی توان برای هر مارکر مشخص شده انجام داد. حرکت به سمت تجزیه و تحلیل گذشته نگر، مطالعات گسترده در مورد جمعیت با استفاده از EMR و ایجاد شواهد مبتنی بر مکانیسم می تواند باعث پیشرفت در این زمینه شود. علاوه بر این، پذیرش روش های جدید مانند NGS و کارآزمایی های بالینی تطبیقی، اطلاعات زیادی در مورد بیولوژی تومور و تغییر چشم انداز درمان سرطان ارائه می دهد. تا به امروز، مطالعات فارماکوژنیک تمایل دارند که روی جهش های سوماتیک یا ژرم لاین در جداسازی از یکدیگر متمرکز شوند، اما برای بهینه سازی مراقبت های بالینی هر دو ژنوم باید در تصمیم گیری بالینی یکپارچه شوند. هر دو کارآزمایی به خوبی طراحی شده، رو به جلو و مطالعات مبتنی بر جمعیت برای پیاده سازی کامل فارماکوژنومیک در مراقبت های بالینی ضروری هستند.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986526/>



برای دارویی مانند methotrexate که دارای تفاوت های گسترده بین فردی است. GWAS پلی مورفیسم ژن های حمل و نقل SLCO1B1 که با ترشح methotrexate مرتبط بود را شناسایی کرد. NGS نه تنها می تواند انواع متداول بلکه یک فهرست جامع از انواع نادر که ممکن است تاثیر بیشتری از انواع معمول داشته باشد را تهیه کند و به فنوتیپ کلی پاسخ به دارو کمک کند. در مورد NGS برخی چالش ها مانند وظیفه هولناک رسیدگی و تفسیر نتایج NGS وجود دارد.

با ظهور روش های درمانی هدفمند، استفاده آینده نگر از NGS در کارآزمایی بالینی تطبیقی با استفاده از چشم انداز ژنومی تومور به سمت درمان مستقیم بر خلاف درمان اختصاصی یک ناحیه گنجانیده می شود. آزمایش هایی مانند آزمایش MPACT موسسه ملی سرطان در حال ارزیابی آگاهی از جهش تومور برای انواع عملی و سپس انتخاب تصادفی بیماران برای دریافت دارویی است که مسیر ناهنجار یا استاندارد مراقبت از آن را بدون در نظر گرفتن محل تومور مورد هدف قرار دهد. کارآزمایی های آینده نگر مانند MPACT برای تغییر نحوه طبقه بندی تومورها و معالجه بیماران آماده شده است. پانل های ژن در حال حاضر هدفمند، بر روی تعداد محدودی از ژن ها ایجاد شده اند که باعث ایجاد عمق بیشتر پوشش و بهبود توانایی تفسیر یافته ها در کلینیک می شوند. پانل های مارکر چند تومور تجاری در درجه اول بر روی جهش های سوماتیک با درج چندین جهش شناخته شده محرک، پیش بینی کننده پاسخ به درمان های هدفمند مولکولی متمرکز است (جدول ۱). با این حال تا به امروز، مشخص نیست که این پانل ها چقدر جامع هستند. استفاده از NGS با چالش ها و محدودیت هایی همراه است اما ممکن است پانل های مارکر چند تومور فرصتی برای تولید مقادیر باورنکردنی از اطلاعات مربوط به ژنوم تومور فراهم کند و از این رو تحقیقات را برای روشن شدن برخی از مکانیسم های بیولوژیکی زمینه ساز رشد و بقا تومور فراهم کند.

نتیجه

فارماکوژنومیک تاثیر قابل توجهی در درمان اونکولوژی داشته است، اما اجرای آن بین مارکرهای سوماتیک و ژرم لاین متفاوت است. ساخت شواهد کافی برای استفاده از